

**FRANCISCO HIDELBRANDO ALVES MOTA FILHO**

**Avaliação das características clinicopatológicas e do desfecho oncológico de pacientes submetidos à prostatectomia radical com câncer de próstata Gleason 3+4 versus 4+3 na biópsia inicial**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Miguel Srougi

**São Paulo**

**2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mota Filho, Francisco Hidelbrando Alves  
Avaliação das características clinicopatológicas e  
do desfecho oncológico de pacientes submetidos à  
prostatectomia radical com câncer de próstata Gleason  
3+4 versus 4+3 na biópsia inicial / Francisco  
Hidelbrando Alves Mota Filho. -- São Paulo, 2020.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Urologia.  
Orientador: Miguel Srougi.

Descritores: 1.Neoplasias de próstata 2.Biópsia  
3.Recidiva 4.Prognóstico 5.Antígeno prostático  
específico 6.Graduação de tumores

USP/FM/DBD-213/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

***“Diante das grandes batalhas da vida,  
antes a dor de ter perdido,  
do que a vergonha de não ter lutado.  
Tenha fé em Deus e lute sempre!”***

***Juassara Mendes Martins***

## Dedicatória

Aos meus pais, Hidelbrando e Lindalva, porque sempre me apoiaram em tudo e nunca pouparam esforços para que eu pudesse alcançar todos os meus sonhos. Vocês me ajudaram a trilhar o caminho para que eu alcançasse sucesso na vida pessoal e profissional. Especialmente, tive o privilégio de seguir os passos do meu pai nesta árdua, porém gratificante estrada da Medicina.

A minha querida e amada esposa, Aline, pelo amor, companheirismo, dedicação e carinho diários e por estar sempre ao meu lado para concretizarmos nossos objetivos de vida juntos.

Aos meus filhos, Heitor e Melissa, por diariamente me ensinarem sobre o verdadeiro amor e serem o combustível que me propulsiona a vencer as batalhas da vida.

Aos meus irmãos, Davi e Lia, pelo apoio e amizade que sempre demonstraram comigo.

Aos meus queridos avós paternos Manezim (*in memoriam*) e Mercê, e maternos Júlio Cesar (*in memoriam*) e Juassara, que sempre me acolheram como pai e mãe, por todo o carinho e cuidado que tiveram comigo.

A todos os pacientes com câncer de próstata, porque nosso principal objetivo é contribuir com o estudo e o desenvolvimento de métodos diagnósticos e terapêuticos cada vez mais eficientes e precisos, para aliviar o sofrimento daqueles que padecem com esta doença.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da vida e por me permitir ter chegado até aqui, sempre com fé e esperança de fazer o melhor.

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, professor titular de Urologia da Faculdade de Medicina da USP, por ter acreditado em mim e me dado oportunidades para eu aprender e me desenvolver como médico urologista. E também pelo privilégio de aprender com seu exemplo, aquilo que não está escrito nos livros urológicos, ética, humanismo e sabedoria.

Ao Prof. Dr. Alberto Azoubel Antunes pelo apoio incondicional, pela amizade e por todos os ensinamentos desde o estágio na Disciplina de Urologia da FMUSP, quando eu ainda era estudante de medicina.

A Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite pelo apoio e dedicação na avaliação anatomopatológica, que permitiram a realização deste estudo.

Ao amigo, Dr. Victor Srougi, pelo apoio e ajuda imprescindíveis na elaboração deste projeto.

Ao amigo, Prof. Dr. Jose de Bessa Junior, pela análise estatística, pela sua paciência e companheirismo e por ter compartilhado comigo seu entendimento diferenciado da ciência.

Ao amigo, Dr. Renan Eboli, pela parceria e trabalho em conjunto durante o início da pós-graduação.

A amiga do LIM-55, Dra. Nayara Izabel Viana, pela ajuda imprescindível na elaboração deste manuscrito.

A amiga do LIM-55, Profa. Dra. Sabrina Thalita dos Reis, pelas orientações e apoio durante a pós-graduação.

Ao amigo, Dr. Fabio Távora, pelas orientações e recomendações na finalização deste trabalho.

Aos alunos de graduação, David Hamilton Cho e Ana Beatriz Madeira Boffa, pela ajuda na coleta dos dados do estudo.

A senhora Elisa Cruz pelo sempre atencioso, competente e dedicado trabalho na secretaria da Pós-Graduação da Urologia.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## Sumário

|  |    |
|--|----|
| Lista de abreviaturas  |    |
| Lista de tabelas   |    |
| Lista de figuras   |    |
| Resumo   |    |
| <i>Abstract</i>  |    |
| 1. INTRODUÇÃO.....   | 16 |
| 1.1 Justificativa.....   | 21 |
| 2. OBJETIVOS.....  | 22 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS.....   | 24 |
| 3.1 Local e época.....   | 25 |
| 3.2 População estudada.....  | 25 |
| 3.3 Desenho do estudo.....   | 26 |
| 3.4 Desfechos.....   | 26 |
| 3.5 Análise estatística.....   | 26 |
| 3.6 Considerações éticas e financiamento do estudo.....  | 27 |
| 4. RESULTADOS.....   | 28 |
| 4.1 Características clinicopatológicas.....  | 29 |
| 4.2 Sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos ISUP 2 e 3 na biópsia.....  | 31 |
| 4.3 Sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos ISUP na peça cirúrgica.....   | 32 |
| 4.4 Concordância entre a biópsia de próstata e a peça cirúrgica.....   | 33 |
| 4.5 Porcentagem de Gleason padrão 4 nos grupos ISUP 2 e 3 na peça cirúrgica.....   | 36 |
| 4.6 Análise de porcentagem de Gleason 4 nos grupos ISUP 2 e 3 na peça cirúrgica.....   | 37 |
| 4.7 Impacto do resultado anatomopatológico do espécime cirúrgico na sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos ISUP 2 e 3..... | 41 |
| 5. DISCUSSÃO.....  | 45 |
| 6. CONCLUSÃO.....  | 52 |
| 7. REFERÊNCIAS.....  | 54 |



## **Lista de abreviaturas**

GUPS – Sociedade de Patologia Geniturinária

ISUP – Sociedade Internacional de Patologia Urológica

MSK – Memorial Sloan Kettering

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

OMS – Organização Mundial de Saúde

PSA – Antígeno prostático específico

ROC – Receiver Operating Characteristic

PET-PSMA – Tomografia de emissão de pósitrons - antígeno prostático específico de membrana

## Lista de tabelas

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabela 1 - | Características clinicopatológicas dos grupos ISUP 2 e 3 na biópsia de próstata.....                                    | 30 |
| Tabela 2 - | Concordância entre a biópsia de próstata e a peça cirúrgica.....  | 34 |
| Tabela 3 - | Comparação entre o ISUP 3 com mais de 75% de padrão 4 e o ISUP 4 na peça cirúrgica.....                                 | 39 |
| Tabela 4 - | Comparação entre o ISUP 2 e o ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 na peça cirúrgica.....                                | 41 |
| Tabela 5 - | Distribuição do resultado anatomopatológico desfavorável e favorável na peça cirúrgica para o grupo ISUP 2 biópsia..... | 42 |
| Tabela 6 - | Distribuição do resultado anatomopatológico desfavorável e favorável para o grupo ISUP 3 biópsia.....                   | 43 |

## Lista de figuras

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Figura 1 - | A – Curva de <i>Kaplan Meier</i> , sobrevida livre de recorrência bioquímica para ISUP 2 biópsia e ISUP 3 biópsia. B- Taxa de sobrevida livre de recorrência bioquímica em até 10 anos nos grupos ISUP 2 biópsia e ISUP 3 próstata.....                                 | 31 |
| Figura 2 - | Curvas de <i>Kaplan Meier</i> , sobrevida livre de recorrência bioquímica no ISUP 1, 2, 3, 4 e 5 na peça cirúrgica.....   | 32 |
| Figura 3 - | Curvas de <i>Kaplan Meier</i> , sobrevida livre de recorrência bioquímica para ISUP 2 e 3 na peça cirúrgica.....  | 33 |
| Figura 4 - | Distribuição do resultado da peça cirúrgica no grupo ISUP 2 biópsia.....  | 35 |
| Figura 5 - | Distribuição do resultado da peça cirúrgica no grupo ISUP 3 biópsia.....  | 36 |
| Figura 6 - | Distribuição do Gleason padrão 4 na peça cirúrgica nos grupos ISUP 2 biópsia e ISUP 3 biópsia.....  | 37 |
| Figura 7 - | Curva ROC da porcentagem de padrão grau 4 na peça cirúrgica para os grupos ISUP 2 e 3 na peça cirúrgica.....  | 38 |
| Figura 8 - | A – Gráfico demonstrando a distribuição da porcentagem de padrão 4 nos grupos que recidivaram e naqueles que não recidivaram. B – Curva de <i>Kaplan Meier</i> , sobrevida livre de recidiva bioquímica estratificada em grupo <10% padrão 4 e grupo >10% padrão 4..... | 40 |
| Figura 9 - | Curva de <i>Kaplan Meier</i> , sobrevida livre de recidiva bioquímica para os grupos anatomopatológicos desfavorável e favorável na peça cirúrgica.....   | 44 |

## Resumo

Mota Filho FHA. *Avaliação das características clinicopatológicas e do desfecho oncológico de pacientes submetidos à prostatectomia radical com câncer de próstata Gleason 3+4 versus 4+3 na biópsia inicial* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**INTRODUÇÃO:** Otimizar a avaliação no momento do diagnóstico é um dos principais desafios no manejo do câncer de próstata (CaP), especialmente para escolher a melhor terapêutica a ser implementada em cada caso. O escore de Gleason se destaca como um dos principais preditores da evolução do CaP. Entretanto, ainda existem controvérsias sobre o desfecho oncológico dos pacientes com escore de Gleason 3+4 (ISUP 2) e Gleason 4+3 (ISUP 3) na biópsia inicial. **OBJETIVOS:** 1) Avaliar a sobrevida livre de recorrência bioquímica dos pacientes com escore de Gleason 3+4 e Gleason 4+3 na biópsia e no espécimen cirúrgico. 2) Analisar o impacto do resultado patológico do espécimen cirúrgico na sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos ISUP 2 e ISUP 3. 3) Avaliar a concordância da biópsia de próstata com o resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da prostatectomia radical nos pacientes com escore de Gleason 3+4 e 4+3 na biópsia. 4) Analisar a relação entre porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica nos grupos ISUP 2 e ISUP 3 e o risco de recorrência bioquímica após o tratamento. **MÉTODOS:** Foram analisados todos os 287 pacientes submetidos à prostatectomia radical com escore de Gleason 3+4 e 4+3 na biópsia inicial no período de janeiro/2007 até junho/2012. Foram incluídos apenas pacientes com primeiro PSA indetectável. Foram excluídos os submetidos a tratamentos oncológicos prévios e aqueles que não possuíam dados de seguimento. A avaliação da evolução oncológica dos pacientes estudados foi realizada através da sobrevida livre de recorrência bioquímica após o tratamento, analisada nas curvas de *Kaplan Meier*. A acurácia diagnóstica da porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica foi estudada através da construção de curvas ROC. **RESULTADOS:** Foram incluídos 121 e 147 pacientes com ISUP 2 e ISUP 3 na biópsia inicial, respectivamente. Os dois grupos apresentavam características clinicopatológicas semelhantes. A sobrevida livre de recorrência bioquímica em até 10 anos foi igual entre os grupos ISUP 2 e ISUP 3 na biópsia ( $p=0.624$ ) e também quando se comparou os grupos ISUP 2 e ISUP 3 na peça cirúrgica ( $p=0.575$ ). Os pacientes com resultado anatomopatológico favorável no espécimen cirúrgico apresentaram sobrevida livre de recorrência bioquímica significativamente maior do que aqueles com anatomopatológico desfavorável ( $p=0,0025$ ). No grupo ISUP 2 e no ISUP 3 na biópsia, 65 (53,72%) e 58 (39,45%) pacientes apresentaram resultado anatomopatológico desfavorável no espécimen cirúrgico, respectivamente. Destes pacientes, no ISUP 2 e no ISUP 3 na biópsia, respectivamente, 20% e 20,68% evoluíram com recidiva bioquímica, ao passo que naqueles com anatomopatológico favorável apenas 5,26% e 10,11% apresentaram recidiva, respectivamente. No grupo ISUP 2 e ISUP 3 na biópsia houve concordância com o grau histológico da peça cirúrgica em 44 (36,36%) e 51 (34,69%) pacientes, respectivamente. Na curva ROC a porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica apresentou acurácia limitada, calculada no valor de 54,9%, para diferenciar os grupos ISUP 2 e ISUP 3 na peça cirúrgica em relação ao desfecho recidiva bioquímica. No subgrupo ISUP 2 com  $\leq 10\%$  de padrão 4 na peça cirúrgica não houve recidiva bioquímica, margem positiva nem pT3. Estes doentes se comportaram de maneira semelhante ao ISUP 1 neste estudo. O subgrupo ISUP 3 com  $\geq 75\%$  de padrão 4 na peça cirúrgica apresentou índices semelhantes de sobrevida livre de recorrência bioquímica,

margem positiva e pT3 ao ISUP 4 na peça cirúrgica. **CONCLUSÕES:** O prognóstico oncológico baseado da sobrevida livre de recorrência bioquímica dos pacientes ISUP 2 e 3 na biópsia e na peça cirúrgica foi semelhante. Adicionalmente, observou-se discordâncias do grau histológico entre a biópsia e a peça cirúrgica no presente estudo. O estudo anatomopatológico do espécime cirúrgico com dados desfavoráveis pode prever os riscos aumentados de recidiva bioquímica com maior precisão que a biópsia inicial. A categorização pela porcentagem de padrão 4 necessita ser mais assertiva para prever o prognóstico oncológico. No presente estudo, comprovamos que os pacientes ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 tem evolução semelhante ao observado em pacientes classificados como ISUP 1 e que os pacientes ISUP 3 com mais de 75% de padrão 4 evoluem igual aos classificados como ISUP 4.

**Descritores:** Neoplasias de próstata; Biópsia; Recidiva; Prognóstico; Antígeno prostático específico; Gradação de tumores.

## Abstract

Mota Filho FHA. “*Evaluation of clinicopathological characteristics and oncological outcome of patients undergoing radical prostatectomy with prostate cancer Gleason 3+4 versus 4+3 at initial biopsy*”. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

**INTRODUCTION:** One of the main challenges in prostate cancer management is the disease assessment optimization at diagnosis, to allow the best therapy for each case. Gleason score is one of the main predictors of prostate cancer outcome. However, oncological outcome of patients with Gleason score 3+4 (ISUP 2) and Gleason 4+3 (ISUP 3) at initial biopsy still controversial. **OBJECTIVES:** 1) To evaluate oncological outcome by biochemical recurrence free survival of patients with Gleason score 3 + 4 and Gleason 4 + 3 on biopsy and surgical specimen. 2) To analyze the impact on biochemical recurrence free survival of surgical specimen pathological result at Gleason 3 + 4 and Gleason 4+3 groups. 3) To investigate Gleason score concordance between biopsy and radical prostatectomy specimen of patients with Gleason score 3 + 4 and Gleason 4 + 3. 4) To analyze the impact on biochemical recurrence risk of Gleason pattern 4 percentage on surgical specimen of ISUP 2 and ISUP 3 groups. **METHODS:** All 287 patients who underwent radical prostatectomy with Gleason score 3 + 4 and Gleason 4 + 3 at initial biopsy between January/2007 and June/2012 were analyzed. Only patients with an undetectable first PSA were included. Patients who had undergone previous cancer treatments and those who did not have follow-up data were excluded. Oncological outcomes in the present study were evaluated by comparing biochemical recurrence free survival between groups. Diagnostic accuracy of the surgical specimen pattern 4 percentage on biochemical recurrence was established by ROC curves. **RESULTS:** 121 and 147 patients with ISUP 2 and ISUP 3 at initial biopsy were included, respectively. Both groups had similar clinicopathological characteristics. Biochemical recurrence-free survival up to 10 years was similar between ISUP 2 and ISUP 3 biopsy groups ( $p = 0.624$ ) and was also similar when comparing ISUP 2 and ISUP 3 surgical specimen groups ( $p = 0.575$ ). Patients with favorable pathological results at radical prostatectomy surgical specimen had significantly higher biochemical recurrence free survival than those with unfavorable pathological results ( $p = 0.0025$ ). At ISUP 2 and ISUP 3 biopsy group, 65 (53.72%) and 58 (39.45%) patients had surgical specimen unfavorable pathological results, respectively. Of these patients, at ISUP 2 and ISUP 3 biopsy group, respectively, 20% and 20.68% had biochemical recurrence, whereas in those with favorable pathology only 5.26% and 10.11% presented recurrence, respectively. Concordance between biopsy and radical prostatectomy specimen was 36.36 % ( $n=44$ ) and 34.69 % ( $n=51$ ) for ISUP 2 and ISUP 3 biopsy group, respectively. At ROC curve, surgical specimen Gleason pattern 4 percentage showed an accuracy of 54.9% to differentiate ISUP 2 and ISUP 3 groups regarding biochemical recurrence. In subgroup ISUP 2 with less than 10% of Gleason pattern 4 at surgical specimen, there was no biochemical recurrence, positive margin neither pT3. These patients behaved similarly to ISUP 1 in our study. In subgroup ISUP 3 with  $\geq 75\%$  of Gleason 4 biochemical recurrence, positive margin and pT3 were similar to ISUP 4. **CONCLUSIONS:** Oncological prognosis based on biochemical recurrence free survival of ISUP 2 and ISUP 3 biopsy and surgical specimen was similar. Additionally, there are important disagreements regarding Gleason score between biopsy and surgical specimen in the present study. Surgical specimen with unfavorable

pathological finds can predict biochemical recurrence increased risk with greater precision than initial biopsy. Percentage of Gleason pattern 4 categorization needs to be more assertive to predict cancer prognosis. In the present study, we found that ISUP 2 patients with less than 10% Gleason pattern 4 had similar evolution than patients with ISUP 1. Also, ISUP 3 with more than 75% Gleason pattern 4 had same outcome than ISUP 4.

Descriptors: Prostatic neoplasms; Biopsy; Recurrence; Prognosis; Prostate-specific antigen; Neoplasm grading.

## **1-Introdução**

---



## 1. Introdução

O câncer de próstata é o tumor maligno mais comum na população masculina, excluindo-se as neoplasias cutâneas. Segundo estimativas da *American Cancer Society*, nos Estados Unidos em 2020, serão detectados 191.930 novos casos, o que representa 21% do total de casos de câncer em homens, e ocorrerão 33.330 mortes pela doença, o que compreende 10% de todas as mortes por câncer (1).

Por ter uma elevada incidência, o câncer de próstata, é responsável por um grande custo socioeconômico, impactando financeiramente e na qualidade de vida das pessoas. Em um estudo americano, *Cooperberg e col.* estimaram um gasto entre U\$19.901,00 e U\$50.276,00 para cada paciente atendido, dependendo do estágio e modalidade de tratamento (2).

O câncer de próstata apresenta uma elevada variabilidade de desfechos da doença, desde pacientes com tumores indolentes até altamente agressivos, resultando em um grande desafio para o manejo e para tomada de decisão terapêutica (3). Categorizar os pacientes em grupos de risco para tentar prever o desfecho clínico ajuda a definir a melhor conduta em cada caso.

O tratamento ideal para o câncer de próstata depende da avaliação precisa da gravidade da doença. A caracterização do tumor depende da sua extensão na biópsia, do exame de toque prostático, do valor do PSA, do score de Gleason na biópsia e do estágio clínico antes do tratamento. Exames de imagem como a ressonância multiparamétrica da próstata, a cintilografia óssea e, mais recentemente, o PET-PSMA podem auxiliar nessa avaliação. Cada fator tem sua importância e são agrupados diferentemente nas várias classificações de risco disponíveis, como por exemplo *Classificação de D'Amico*, do

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines e Critérios do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) (4-6).*

O PSA é um marcador de doenças da próstata, que pode estar aumentado em condições benignas como hiperplasia prostática benigna e prostatites, mas eleva-se principalmente no câncer de próstata (7). Como variável independente, o PSA é um marcador mais acurado para o diagnóstico do câncer de próstata do que o toque retal (8). O toque retal é um exame amplamente disponível, simples e de baixo custo, mas isoladamente tem uma baixa sensibilidade na detecção do tumor e também tem acurácia menor que a ressonância magnética no estadiamento local (9-11).

A ressonância magnética da próstata pode melhorar a sensibilidade e especificidade da biópsia de próstata e o estadiamento loco regional. Ela permite a identificação de áreas suspeitas na próstata e aumenta a taxa de detecção de tumor clinicamente significativo. Este conceito foi evidenciado no estudo realizado por *Kasivisvanathan e cols.* onde se identificou Gleason  $\geq 7$  em 38% dos pacientes quando foi realizada a biópsia dirigida pela ressonância, enquanto que este número foi de 26% na biópsia em sextantes (12).

O escore de Gleason foi desenvolvido em 1966 por Donald Gleason e permanece hoje como um dos principais fatores preditores do desfecho oncológico para o câncer de próstata (13, 14). Em 1974 e 1977 essa classificação sofreu suas primeiras atualizações, feitas pelo próprio Gleason em parceria com Mellinger (15, 16). Em 2005 a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) propôs mudanças significativas do escore de Gleason na biópsia e na peça cirúrgica. Entre as principais mudanças destacou-se na biópsia a recomendação de considerar o padrão primário somado ao padrão mais grave para compor o escore maior. Foi recomendado não efetuar o diagnóstico dos padrões 1 e 2 de Gleason, assim deixaram de existir os escores 2 a 5, restando apenas escore de

Gleason 3+3=6 ou maior. Além disso, recomendou-se que o padrão glandular cribriforme fosse considerado padrão 4 na maioria das vezes, excetuando-se apenas casos selecionados que apresentassem glândulas de arquitetura muito bem definida (17, 18).

Em 2013 *Pierorazio e col.* propuseram uma nova classificação dividida em grupos prognósticos, baseados no escore de Gleason: Grupo 1 (Gleason 3+3=6), Grupo 2 (Gleason 3+4=7), Grupo 3 (Gleason 4+3=7), Grupo 4 (Gleason 4+4=8 ou 3+5=8 ou 5+3=8) e Grupo 5 (Gleason 4+5=9 ou 5+4=9 ou 5+5=10) (19).

Em 2014 a ISUP e depois em 2016 a Organização Mundial de Saúde (OMS) ratificaram esta classificação em grupos prognósticos, divididos da seguinte maneira: ISUP 1 (Gleason 3+3=6), ISUP 2 (Gleason 3+4=7), ISUP 3 (Gleason 4+3=7), ISUP 4 (Gleason 4+4=8 ou 3+5=8 ou 5+3=8) e ISUP 5 (Gleason 4+5=9 ou 5+4=9 ou 5+5=10). Além disso, apresentaram novas recomendações como, por exemplo, informar a porcentagem de padrão 4 na biópsia, peça cirúrgica e no produto de RTU de Próstata. Recomendou ainda que os padrões glomerulóide e cribriforme, independente da morfologia, fossem todos considerados padrão 4 (18, 20-22).

A Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) e a Sociedade de Patologia Geniturinária (GUPS) revisitaram este tema mais recentemente em 2019. Elas ratificaram as últimas recomendações em relação ao escore de Gleason, incluindo a recomendação de reportar a porcentagem de padrão 4 nos grupos ISUP 2 e ISUP 3 da seguinte maneira: menos que 5% ou menos que 10% e a partir deste valor, reportar em incrementos de 10% (23, 24).

Os grupos prognósticos ISUP foram validados na literatura por estudos de base populacional, nos quais se caracterizaram por simplificarem a graduação histológica e por serem bons preditores do desfecho oncológico em pacientes com câncer de próstata (21, 25-29). Entretanto outros estudos tem trazido dúvidas, *Offermann e col.*

recentemente demonstraram que essa classificação pode ser menos sensível para diferenciar tumores ISUP 2 e 3 na biópsia (30). Adicionalmente, *Loeb e col.* demonstraram também sobrevida livre de recorrência semelhantes entre os grupos ISUP 3 e ISUP 4 na biópsia (21). Além disso, em outro trabalho, *Srigley e cols.* evidenciaram que o impacto da porcentagem de Gleason padrão 4 nos grupos ISUP 2 e 3 é ainda objeto de discussão na literatura (23). *Huang e col.* e *Kir e col.* demonstraram taxas similares de resultado patológico adverso na prostatectomia radical para pacientes com ISUP 1 e ISUP 2 com menos de 5% de padrão 4 na biópsia pré-operatória (31, 32).

Pacientes com escore de Gleason 7 formam um grupo heterogêneo que atualmente são divididos em dois subgrupos, Gleason 3+4 (ISUP 2) e 4+3 (ISUP 3), que parecem apresentar comportamento biológico diferente (33-36). *Makarov e col.* demonstraram que Gleason 4+3 está associado a estágios patológicos mais avançados após a prostatectomia radical (37). *Chan e col.* evidenciaram risco de progressão em cinco anos para Gleason 3+4 e 4+3 de 15% e 40%, respectivamente (38). Entretanto, o grande desafio é saber acuradamente o valor prognóstico destes dois subgrupos na biópsia de próstata para definir a melhor opção terapêutica, seja vigilância ativa, cirurgia, radioterapia ou outras formas de tratamento. Estudos tem demonstrado que a biópsia prostática falha em promover uma acurada avaliação da extensão do tumor e do grau histológico ao diagnóstico, apresentando, concordância com a peça cirúrgica de apenas até 60 a 70% (39).

A correta identificação na biópsia de próstata dos tumores Gleason 3+4 e 4+3 é um tema ainda em discussão, porque a diferenciação entre eles depende da porcentagem de padrão 4, cujo cálculo pode ser feito duas maneiras: 1) **Gleason Padrão 4 Global** obtido através da divisão entre o somatório do comprimento de tumor apenas padrão 4 em todos os fragmentos pela quantidade total de tumor de todos os padrões em todos os

fragmentos com tumor; 2) **Gleason Padrão 4 Máximo/Individual** quando se reporta a porcentagem de padrão 4 separadamente em cada fragmento com tumor. Esta última maneira de calcular é a mais aceita entre os patologistas.

### **1.1. Justificativa**

Existem diferentes opções de tratamento para o câncer de próstata a depender da gravidade do tumor, em especial nos grupos prognósticos ISUP 2 e ISUP 3, que podem frequentemente ser reclassificados após prostatectomia, como é observado na prática clínica.

Um dos principais desafios no manejo do câncer de próstata é otimizar a avaliação da doença ao diagnóstico para escolher a melhor terapêutica e, conseqüentemente, minimizar o tratamento em excesso de uma doença indolente ou o subtratamento de um tumor agressivo. Mesmo tomando como base as classificações de risco para definir o tratamento, o escore de Gleason emerge como o principal fator prognóstico no momento do diagnóstico. Como os grupos prognósticos Gleason 3+4 e 4+3 destacam-se por frequentes ocorrências de *upgrade* e *downgrade* entre os resultados da biópsia e da prostatectomia, é imperativo definir melhor o significado oncológico destes dois grupos, procurando esclarecer se o material colhido na biópsia permite diferenciar o comportamento futuro da doença.

## **2 - Objetivos**

---

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Primário**

Definir através da sobrevida livre de recorrência bioquímica, se a evolução oncológica dos pacientes com neoplasia categorizada na biópsia como Gleason 3+4 (ISUP 2) é diferente daqueles que tem classificação 4+3 (ISUP 3) na mesma situação.

### **2.2 Objetivos Secundários**

Demonstrar as características clinicopatológicas dos pacientes com neoplasia Gleason 3+4 e 4+3 na biópsia de próstata.

Avaliar a concordância da biopsia de próstata guiada por ultrassom com o resultado do anatomopatológico da peça cirúrgica da prostatectomia radical em pacientes com escore de Gleason 3+4 e 4+3, respectivamente ISUP 2 e ISUP 3.

Analisar a relação entre porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica nos grupos ISUP 2 e ISUP 3 e o risco de recorrência bioquímica após o tratamento.

Analisar o impacto do resultado patológico do espécimen cirúrgico na sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos ISUP 2 e ISUP 3.

## **3 - Material e Métodos**

---



### **3. Material e Métodos**

#### **3.1 Local e época**

O estudo foi realizado através da análise dos prontuários de pacientes submetidos a prostatectomia radical no Hospital Sírio Libanês pelo Prof. Miguel Srougi. A análise anatomopatológica foi realizada no Laboratório Genoa pela mesma patologista especialista em câncer urológico, Profa. Katia Moreira Leite. A coleta dos dados foi realizada a partir do primeiro semestre de 2018.

#### **3.2 População estudada**

Foram analisados todos os 287 pacientes com escore de Gleason 3+4 e 4+3, respectivamente, ISUP 2 e 3, na biópsia de próstata guiada por ultrassom, submetidos a prostatectomia radical retropúbica no período de janeiro/2007 até junho/2012. Todos os pacientes foram submetidos a prostatectomia radical retropúbica pelo mesmo urologista (MS), segundo técnica descrita (40).

Foram incluídos no estudo apenas pacientes que tiveram o primeiro PSA pós-operatório indetectável. Foram excluídos os pacientes submetidos a tratamentos oncológicos prévios e aqueles que não possuíam dados de seguimento.

O seguimento dos pacientes tratados foi feito segundo protocolo institucional por meio de avaliação clínica, incluindo toque retal da loja prostática e dosagens de PSA dois meses após a cirurgia. Em seguida, o PSA era realizado a cada seis meses nos primeiros cinco anos e depois anualmente.

A análise anatomopatológica da biópsia e da peça cirúrgica foi realizada pela mesma uropatologista (KL), segundo critérios da ISUP 2005.

### **3.3 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte.

### **3.4 Desfechos**

Foi considerada recidiva bioquímica níveis de PSA  $\geq 0,2$ ng/mL, confirmado em um segundo exame, após estar indetectável no seguimento inicial após a cirurgia (41).

Foram considerados resultados desfavoráveis no estudo anatomopatológico os casos com grau ISUP da peça cirúrgica maior do que o da biópsia (*Upgrade*), invasão de vesícula seminal (pT3b), extensão extra prostática (pT3a), metástase linfonodal (pN1) e margem positiva (42, 43).

### **3.5 Análise Estatística**

As variáveis quantitativas, contínuas ou ordinais, foram descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio-padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo). As variáveis nominais ou qualitativas foram descritas por seus valores absolutos, percentagens ou proporções.

As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste T ou teste de *Mann-Whitney* e para comparação dos dados categóricos foi utilizado o teste Qui-quadrado e suas variantes.

A sobrevida livre de recorrência bioquímica foi analisada com as curvas de *Kaplan Meier* e os grupos ISUP foram comparados através do teste *log rank*.

A acurácia diagnóstica da porcentagem de padrão grau 4 na peça cirúrgica foi estudada através da construção de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Um valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significante. Todos os cálculos foram realizados através do software GraphPad Prism® versão 6.02 para Windows.

### **3.6 Considerações éticas e financiamento do estudo**

Estudo foi submetido e aprovado pela comissão de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o registro CAAE 30064818.5.0000.0068.

Por se tratar de um estudo retrospectivo de análise de prontuários, foi solicitado a dispensa de aplicação do termo de consentimento e não houve despesas aos pacientes e nem às instituições envolvidas.

## **4 -Resultados**

---

## **4. Resultados**

### **4.1 Características Clinicopatológicas**

Um número total de 268 pacientes preencheu os critérios de seleção para o estudo. Foram excluídos 19 pacientes por terem sido submetidos a radioterapia ou hormonioterapia previamente ou porque não tinham seguimento clínico.

Foram analisados 121 e 147 pacientes com escore de Gleason 3+4 (ISUP 2) e 4+3 (ISUP 3) na biópsia de próstata, respectivamente. A tabela 1 resume as características clinicopatológicas dos pacientes. Destaca-se que os dois grupos possuem características clinicopatológicas, como idade, história familiar de câncer de próstata, PSA, densidade do PSA, estágio clínico, número de fragmentos positivos, número total de fragmentos, porcentagem de fragmentos positivos e fragmento com maior porcentagem de comprometimento pelo tumor, semelhantes entre si.

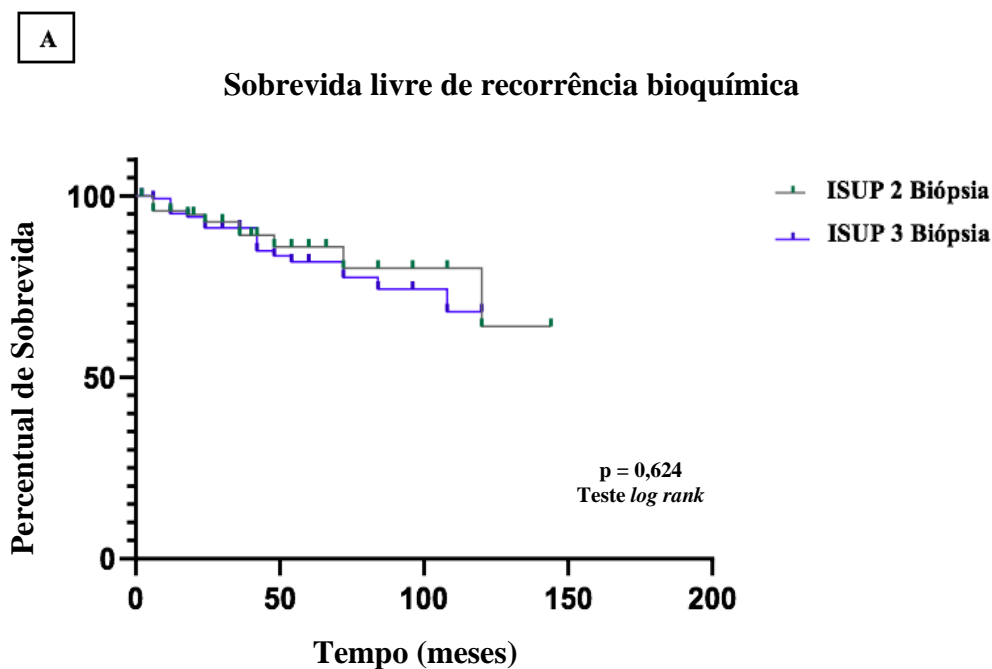
**Tabela 1** - Características clínicas e patológicas dos grupos ISUP 2 e ISUP 3 na biópsia de próstata.

|   | ISUP 2 Biópsia            | ISUP 3 Biópsia            | p     |
|---|---------------------------|---------------------------|-------|
| <b>Total pacientes</b>  | 121                       | 147                       |       |
| <b>Idade</b><br>[Intervalo interquartil]  | 69*<br>[75 - 61]          | 71*<br>[77 - 64]          | 0,217 |
| <b>PSA ng/dL</b><br>[Intervalo interquartil]                                      | 4,9*<br>[6,1 - 3,6]       | 5,1*<br>[7,1 - 3,8]       | 0,167 |
| <b>Densidade PSA</b><br>[Intervalo interquartil]                                  | 0,13*<br>[0,18 - 0,10]    | 0,13*<br>[0,18 - 0,10]    | 0,852 |
| <b>Histórico familiar</b><br>n (%)  | 43<br>(35,53%)            | 36<br>(24,48%)            | 0,059 |
| <b>Biópsia Prévia Negativa</b><br>n (%)   | 36<br>(29,75%)            | 40<br>(27,21%)            | 0,684 |
| <b>n frag positivo na biópsia</b><br>[Intervalo interquartil]                     | 5*<br>[6 - 3]             | 4*<br>[6 - 3]             | 0,753 |
| <b>n frag total na biópsia</b><br>[Intervalo interquartil]                        | 15*<br>[18 - 12]          | 15*<br>[18 - 12]          | 0,811 |
| <b>% frag positivos na biópsia</b><br>[Intervalo interquartil]                    | 31,2%*<br>[43,3% - 18,7%] | 33,3%*<br>[47,4% - 16,7%] | 0,678 |
| <b>frag com maior % de comprometimento pelo tumor</b><br>[Intervalo interquartil] | 11%*<br>[18% - 5%]        | 12%*<br>[23% - 5%]        | 0,329 |
| <b>Estágio clínico pré-operatório n (%)</b>                                       |                           |                           |       |
| T1c   | 80 (66,11%)               | 93 (63,27%)               | 0,872 |
| T2  | 40 (33,06%)               | 53 (36,05%)               |       |
| T3a   | 1 (0,83%)                 | 1 (0,68%)                 |       |
| <b>Seguimento meses</b><br>[Intervalo interquartil]                               | 42*<br>[87 - 12]          | 42*<br>[88 - 10]          | 0,765 |

\* mediana / n = número / frag = fragmento / % = porcentagem – Teste *Mann-Whitney* para mediana e Teste qui-quadrado para proporções

## 4.2 Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica nos Grupos ISUP 2 e 3 na Biópsia

A sobrevida livre de recorrência bioquímica em até 10 anos foi igual entre os grupos ISUP 2 e 3 na biópsia (Figura 1).



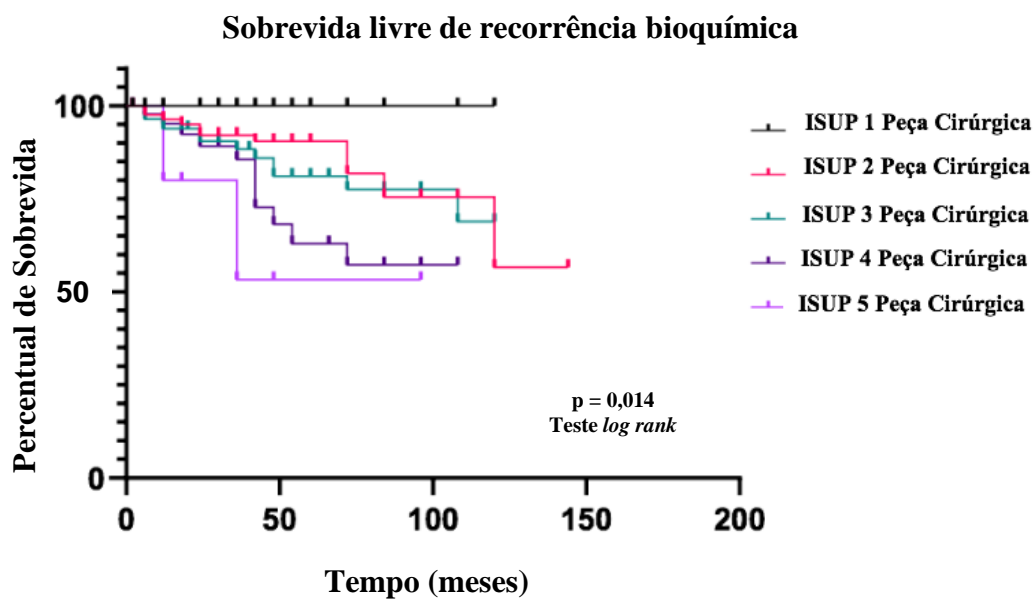
**B**

| Grupo ISUP     | Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica em até 10 anos (%) |
|----------------|--|
| ISUP 2 Biópsia | 86,78  |
| ISUP 3 Biópsia | 85,72  |

**Figura 1 - A** - Curva de Kaplan-Meier, sobrevida livre de recorrência bioquímica para ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia; **B** - Taxa de Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica em até 10 anos nos grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia.

### 4.3 Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica nos grupos ISUP na Peça Cirúrgica

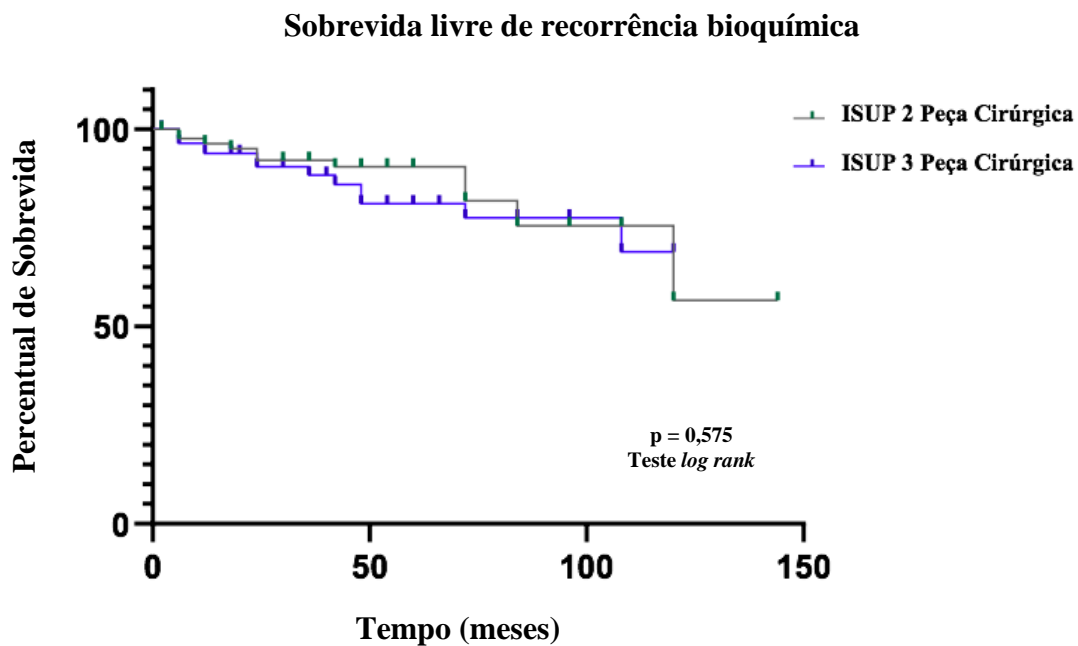
A sobrevida livre de recorrência bioquímica em até 10 anos para os grupos ISUP 1, 2, 3, 4 e 5 na peça cirúrgica foi 100%, 87,4%, 85%, 78% e 60%, respectivamente (Figura 2).



**Figura 2** - Curvas de *Kaplan Meier*, Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica no ISUP 1, 2, 3, 4 e 5 na peça cirúrgica.

Na comparação entre os grupos ISUP 2 e ISUP 3 na peça cirúrgica as curvas de *Kaplan Meier* são superponíveis e a sobrevida livre de recorrência bioquímica foi igual entre os grupos no presente estudo (Figura 3).





**Figura 3** - Curvas de *Kaplan Meier*, Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica para ISUP 2 e ISUP 3 na peça cirúrgica.

#### 4.4 Concordância entre a biópsia de próstata e a peça cirúrgica

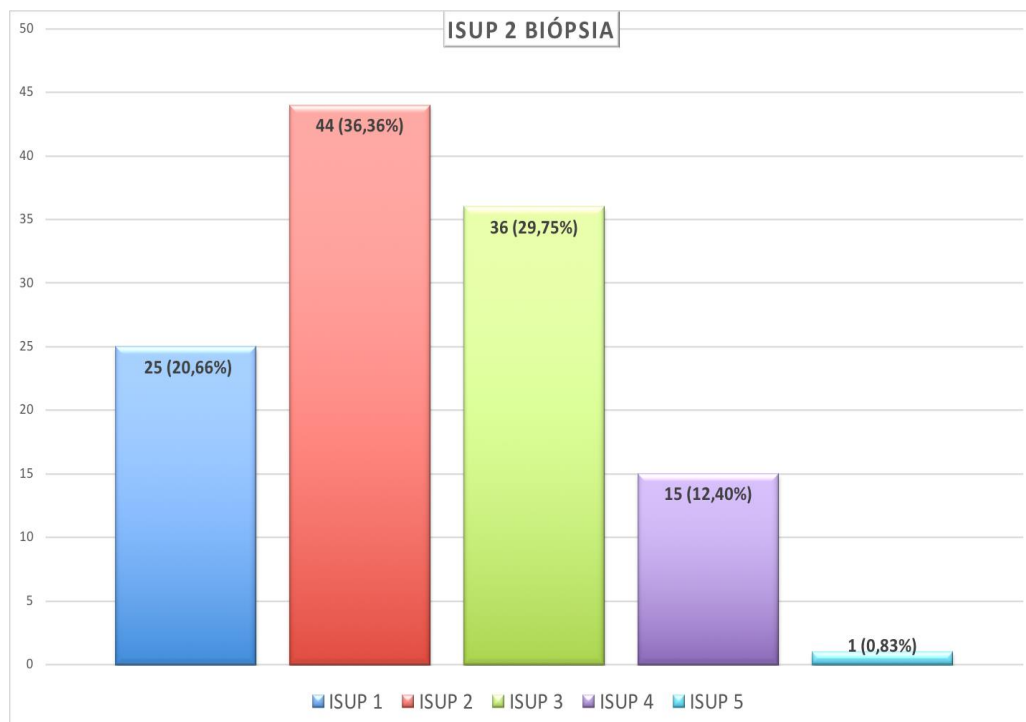
No grupo ISUP 2 Biópsia, 44 (36,36%) pacientes apresentaram o mesmo grupo prognóstico na peça cirúrgica. Entretanto, nos outros pacientes deste grupo o grau histológico da peça cirúrgica foi diferente do grau da biópsia, sendo que em 52 (42,98%) observou-se aumento do grau histológico e em 25 (20,66%) verificou-se redução do escore de Gleason (Tabela 2).

Tabela 2 - Concordância entre a biópsia de próstata e a peça cirúrgica

|  | ISUP 2 Biópsia | ISUP 3 Biópsia |
|--|----------------|----------------|
| <b>IGUAL</b><br>na peça cirúrgica<br>n (%)     | 44 (36,36%)    | 51 (34,69%)    |
| <b>UPGRADE</b><br>na peça cirúrgica<br>n (%)   | 52 (42,98%)    | 39 (26,53%)    |
| <b>DOWNGRADE</b><br>na peça cirúrgica<br>n (%) | 25 (20,66%)    | 57 (38,78%)    |

n = número / % = porcentagem.

No grupo ISUP 2 Biópsia observou-se uma tendência ao *upgrade*, porque 42,98% dos pacientes apresentaram aumento do grau histológico na peça cirúrgica. Destes pacientes, 36 (29,75%), 15 (12,40%) e 1 (0,83%) tiveram *upgrade* para ISUP 3, 4 e 5, respectivamente (Figura 4). Neste grupo que sofreu aumento do grau histológico, observou-se 30,7% (n=16) de margens positivas em comparação com 15,9% (n=11), naqueles que eram realmente ISUP 2 ou que sofreram redução do grau histológico, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,076).

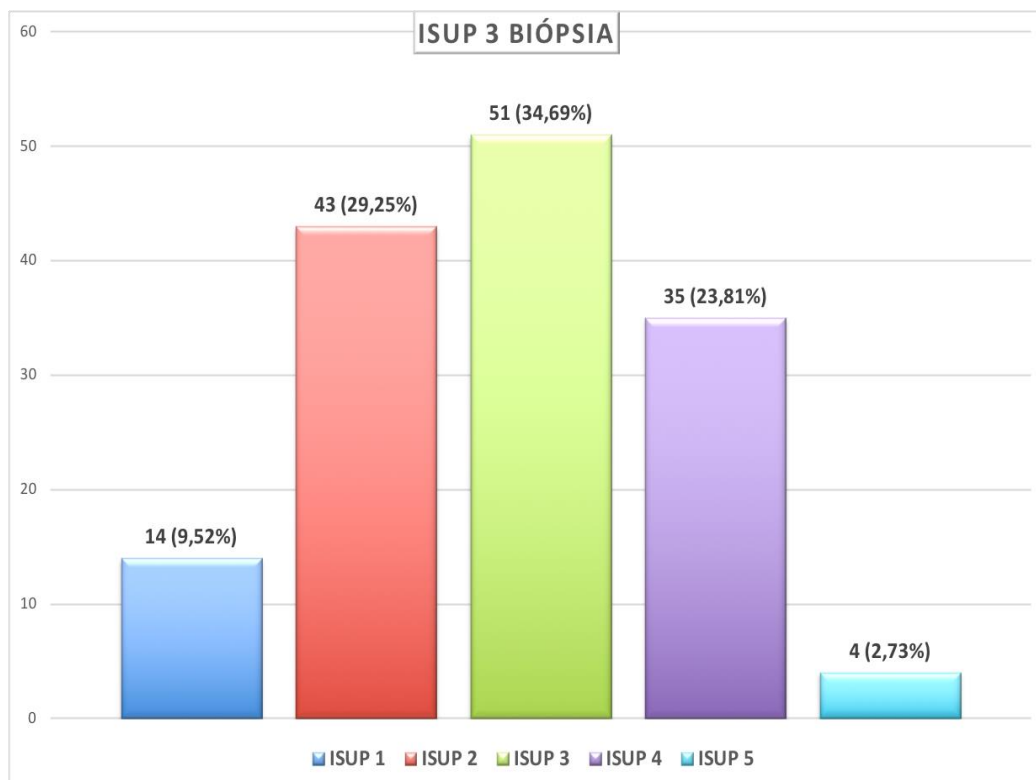


**Figura 4** - Distribuição do resultado da peça cirúrgica no grupo ISUP 2 Biópsia

No grupo ISUP 3 Biópsia, 51 (34,69%) pacientes tiveram o mesmo grau histológico na peça cirúrgica. Entretanto, em 96 (65,31%) pacientes a graduação histológica mudou após a prostatectomia radical (Tabela 2).

Uma parcela significativa dos pacientes classificados como ISUP 3 na biópsia (n=57; 38,78%) sofreram redução do escore de Gleason na peça cirúrgica. Destes, 43 (29,25%) e 14 (9,52%) eram ISUP 2 e 1, respectivamente (Figura 5).

No grupo ISUP 3 Biópsia, 26,53% dos pacientes foram reclassificados para escores de Gleason mais elevados, neste grupo observou-se maior taxa de margens positivas (n=16; 41,02%) em comparação com 12,96% naqueles que se mantiveram ISUP 3 ou sofreram redução do escore de graduação histológica ( $p < 0,001$ ).

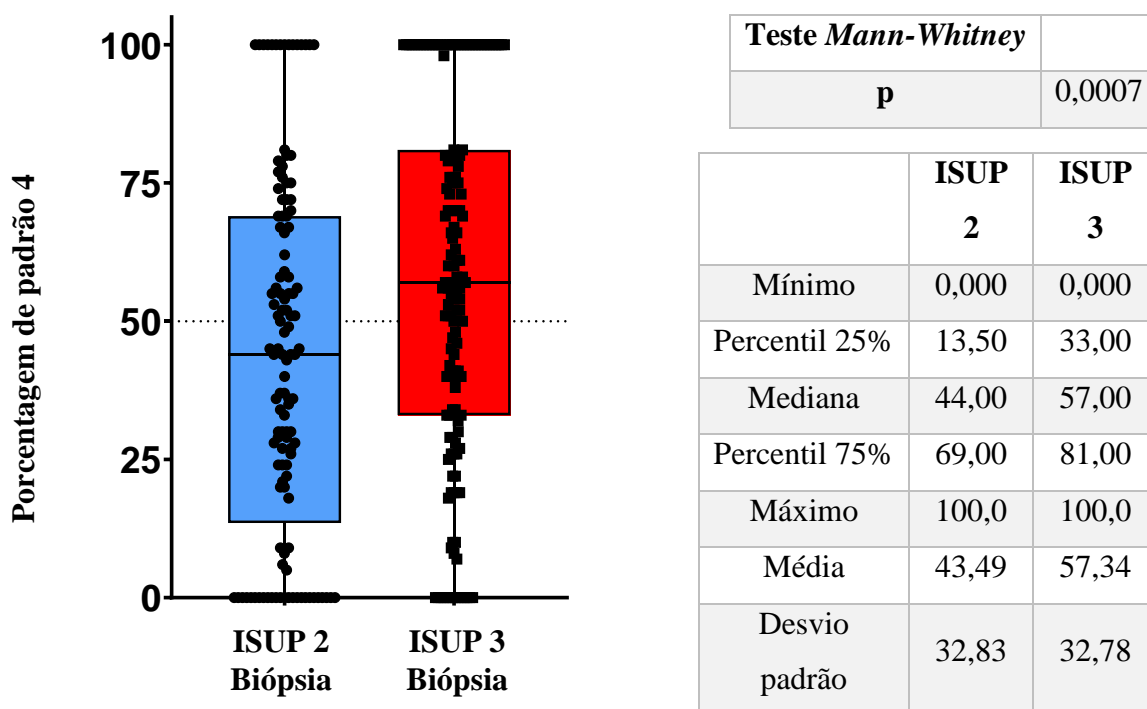


**Figura 5** - Distribuição do resultado da peça cirúrgica no grupo ISUP 3 Biópsia.

#### **4.5 Porcentagem de Gleason padrão 4 na peça cirúrgica nos grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia**

No presente estudo, o grupo ISUP 2 Biópsia apresentou mediana da porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica de 44%, enquanto que no grupo ISUP 3 Biópsia foi de 57% ( $p=0,0007$ ). Apesar de estatisticamente significativa, esta diferença não foi clinicamente significativa para mudar o desfecho da recidiva bioquímica.

No grupo ISUP 2 Biópsia foram identificados uma quantidade importante de pacientes que no espécimen cirúrgico mudaram de grupo prognóstico e apresentaram mais de 50% de padrão 4. De maneira semelhante, no grupo ISUP 3 Biópsia um número considerável de pacientes na peça cirúrgica sofreu redução da classificação histológica e teve menos de 50% de Gleason 4 (Figura 6).

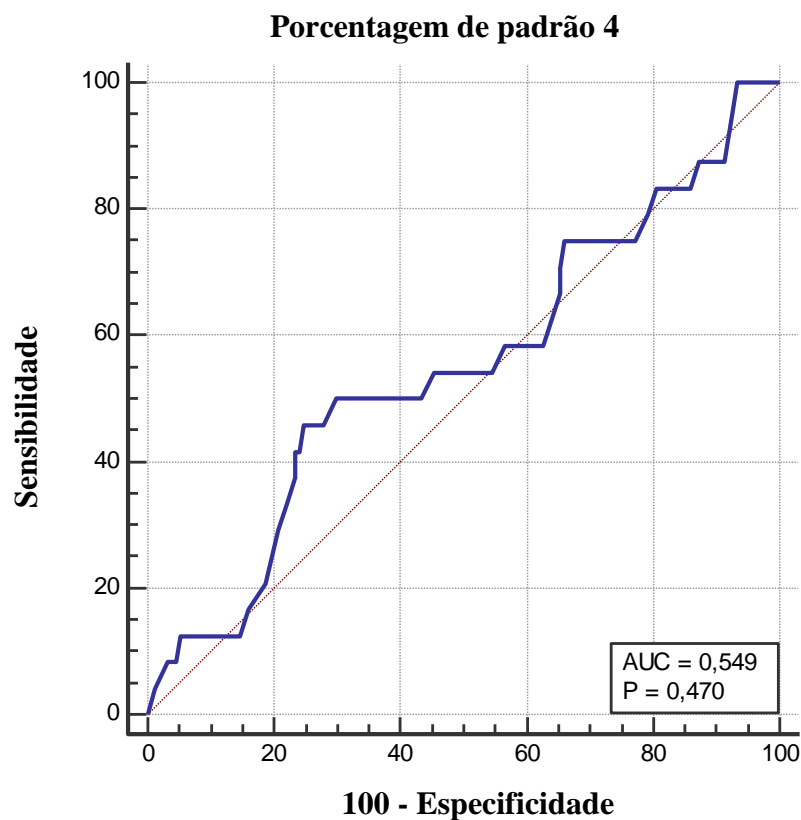


**Figura 6** - Distribuição do Gleason padrão 4 na peça cirúrgica nos grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia.

#### 4.6 Análise da porcentagem de Gleason padrão 4 nos grupos ISUP 2 e ISUP 3 na peça cirúrgica

No presente estudo 174 pacientes apresentaram ISUP 2 e 3 na peça cirúrgica. A porcentagem de padrão 4 foi estudada nestes dois subgrupos para verificar seu impacto na recidiva bioquímica.

Na curva ROC a porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica apresentou acurácia limitada, calculada no valor de 54,9%, para diferenciar os grupos ISUP 2 e 3 em relação ao desfecho recidiva bioquímica no presente estudo (Figura 7).



**Figura 7** - Curva ROC da porcentagem de padrão grau 4 na peça cirúrgica para os grupos ISUP 2 e ISUP 3 na peça cirúrgica.

O ponto de corte com 75% de padrão 4 na peça cirúrgica apresentou especificidade de 94,67% (89,8 a 97,7% - 95% de IC) para identificar aqueles que verdadeiramente irão recidivar.

Os pacientes ISUP 3 com mais de 75% de padrão 4 no espécimen cirúrgico tiveram evolução semelhante aos pacientes ISUP 4 na peça cirúrgica em relação a presença de margens positivas, estágio patológico T3 e recidiva bioquímica (Tabela 3).

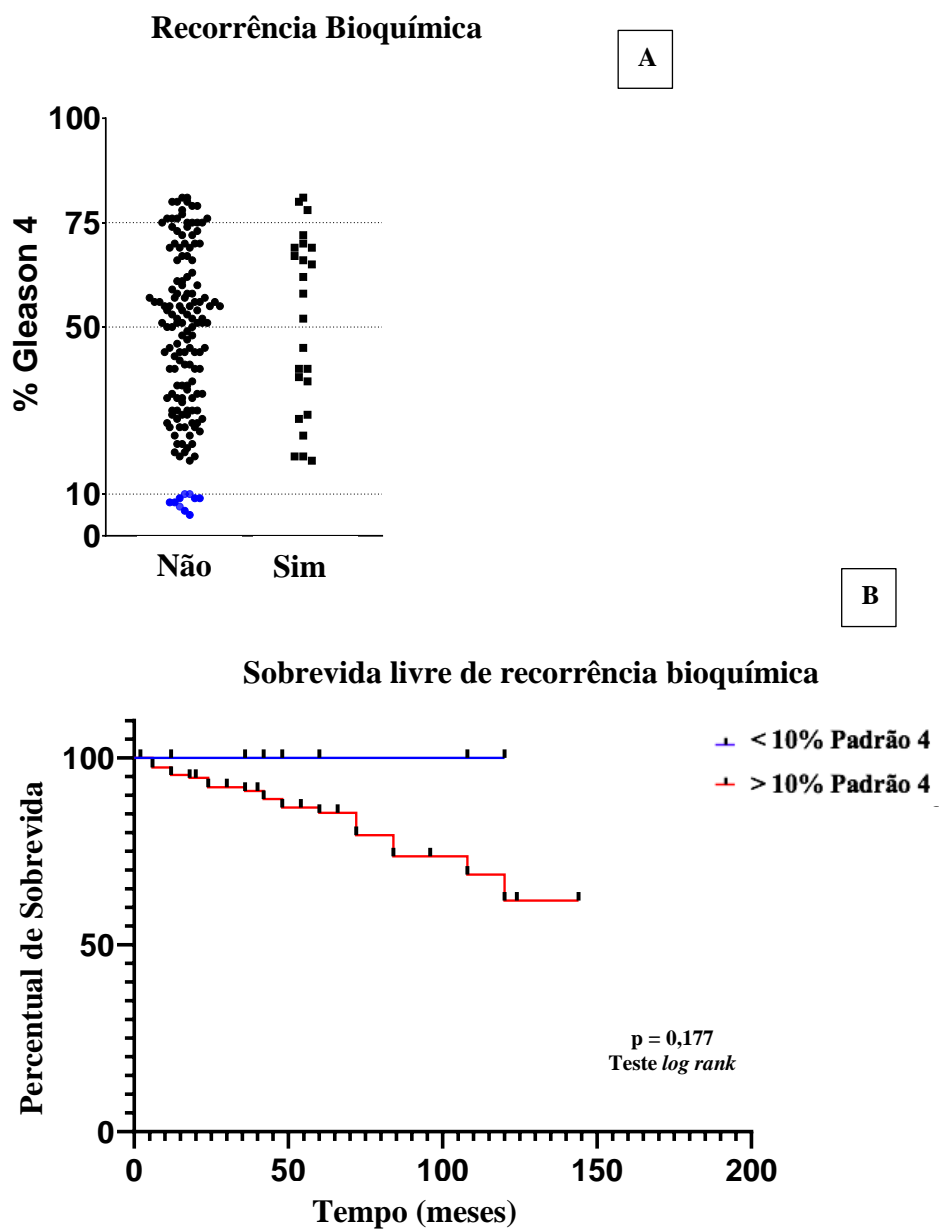
**Tabela 3** – Comparação entre o ISUP 3 com mais de 75% de padrão 4 e o ISUP 4 na peça cirúrgica.

|   | <b>ISUP 3<br/>Peça Cirúrgica<br/>&gt;75% Gleason 4</b> | <b>ISUP 4<br/>Peça Cirúrgica</b> | <b>p</b>     |
|---|--|----------------------------------|--------------|
| <b>Número de<br/>pacientes</b>              | <b>16</b>  | <b>50</b>                        |              |
| <b>margens<br/>positivas<br/>n (%)</b>      | <b>5 (31,25%)</b>                                      | <b>20 (40%)</b>                  | <b>0,571</b> |
| <b>pT3</b>                                  | <b>3 (18,75%)</b>                                      | <b>15 (30%)</b>                  | <b>0,525</b> |
| <b>Recorrência<br/>Bioquímica<br/>n (%)</b> | <b>3 (18,75%)</b>                                      | <b>11 (22%)</b>                  | <b>0,99</b>  |

n = número / % = porcentagem. Teste qui-quadrado

Observou-se que no subgrupo ISUP 2 com  $\leq 10\%$  de padrão 4 não houve recidiva bioquímica, margem positiva nem T3 no anatomopatológico do espécimen cirúrgico. Estes doentes se comportaram de maneira semelhante ao ISUP 1 na peça cirúrgica no presente estudo (Figura 8A e Tabela 4).

Entretanto, ao comparar a sobrevida de livre de recorrência bioquímica entre os pacientes com menos de 10% de padrão 4 com aqueles com mais de 10% de padrão 4 não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,177$ ), apesar das curvas de *Kaplan Meier* serem bem separadas (Figura 8B).



**Figura 8** - A) Gráfico demonstrando a distribuição da porcentagem de padrão 4 nos grupos que recidivaram e naqueles que não recidivaram. B) Curva de *Kaplan Meier*, sobrevida livre de recorrência bioquímica estratificada em grupo  $\leq 10\%$  padrão 4 e grupo  $> 10\%$  padrão 4.



**Tabela 4** – Comparação entre o ISUP 1 e o ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 na peça cirúrgica.

|   | <b>ISUP 1<br/>PEÇA CIRÚRGICA</b> | <b>ISUP 2<br/>PEÇA CIRÚRGICA<br/>&lt; 10% padrão 4</b> | <b>p</b> |
|---|----------------------------------|--|----------|
| <b>número de<br/>pacientes</b>              | <b>39</b>                        | <b>10</b>  |          |
| <b>margens<br/>positivas<br/>n (%)</b>      | <b>4 (10%)</b>                   | zero   | 0,569    |
| <b>pT3<br/>n (%)</b>                        | <b>2 (5,1%)</b>                  | zero   | >0,999   |
| <b>Recorrência<br/>Bioquímica<br/>n (%)</b> | <b>zero</b>                      | zero   | >0,999   |

n = número / % = porcentagem. Teste qui-quadrado

#### **4.7 Impacto do resultado anatomopatológico do espécimen cirúrgico na sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos ISUP 2 e ISUP 3 Biópsia**

No grupo ISUP 2 Biópsia, 65 (53,72%) pacientes apresentaram resultado anatomopatológico desfavorável no espécimen cirúrgico. Neste grupo, observou-se aumento significativo da recidiva bioquímica (20%; n=13), enquanto naqueles com anatomopatológico favorável apenas 5,26% (n=3) apresentaram recidiva (tabela 5).

**Tabela 5** - Distribuição do resultado anatomopatológico desfavorável e favorável na peça cirúrgica para o grupo ISUP 2 Biópsia

|   | <b>ISUP 2 Biópsia<br/>Patologia<br/>Desfavorável</b> | <b>ISUP 2 Biópsia<br/>Patologia<br/>Favorável</b> | <b>p</b> |
|---|--|---|----------|
| <b>Número<br/>Pacientes<br/>n (%)</b>     | <b>65<br/>(53,72%)</b>                               | <b>56<br/>(46,28%)</b>                            |          |
| <b>Margem<br/>Positiva<br/>n (%)</b>      | 27<br>(41,53%)                                       | zero  | <0,001   |
| <b>Tratamento<br/>adjuvante<br/>n (%)</b> | 5<br>(7,69%)   | 1<br>(1,78%)                                      | 0,215    |
| <b>Recidiva<br/>Bioquímica<br/>n (%)</b>  | 13<br>(20%)  | 3<br>(5,26%)                                      | 0,029    |

n = número / % = porcentagem. Teste qui-quadrado

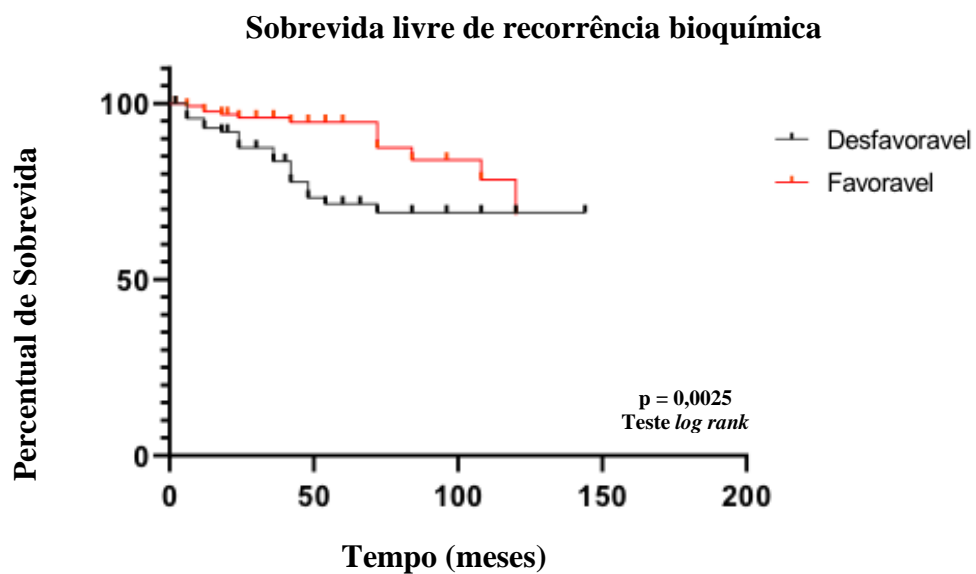
No grupo ISUP 3 Biópsia, 58 (39,45%) pacientes apresentaram resultado anatomopatológico desfavorável. Deste grupo, 20,68% (n=12) evoluíram com recidiva bioquímica, enquanto que naqueles com anatomopatológico favorável foi de apenas 10,11% (n=9) (Tabela 6).

**Tabela 6** - Distribuição do resultado anatomopatológico desfavorável e favorável na peça cirúrgica para o grupo ISUP 3 Biópsia

|   | <b>ISUP 3 Biópsia<br/>Patologia<br/>Desfavorável</b> | <b>ISUP 3 Biópsia<br/>Patologia<br/>Favorável</b> | <b>p</b> |
|---|--|---|----------|
| <b>Número<br/>Pacientes<br/>n (%)</b>     | <b>58<br/>(39,45%)</b>                               | <b>89<br/>(60,55%)</b>                            |          |
| <b>Margem<br/>Positiva<br/>n (%)</b>      | 30<br>(51,72%)                                       | zero  | <0,001   |
| <b>Tratamento<br/>adjuvante<br/>n (%)</b> | 5<br>(8,62%)   | zero  | 0,009    |
| <b>Recidiva<br/>Bioquímica<br/>n (%)</b>  | 12<br>(20,68%)                                       | 9<br>(10,11%)                                     | 0,092    |

n = número / % = porcentagem. Teste qui-quadrado

Os pacientes com resultado anatomopatológico favorável apresentaram sobrevida livre de recorrência bioquímica significativamente maior do que aqueles com anatomopatológico desfavorável ( $p = 0,0025$  – Figura 9).



**Figura 9** - Curva de *Kaplan Meier*, Sobrevida Livre de Recorrência Bioquímica para os grupos anatomopatológico desfavorável e favorável na peça cirúrgica.

## **5 -Discussão**

---

## 5. Discussão

No presente estudo, houve mudança no grau histológico entre a biópsia de próstata e a prostatectomia radical em 63,64% e 65,31% nos grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia, respectivamente. Apesar disso, os pacientes ISUP 2 e 3 na biópsia tiveram a mesma sobrevida livre de recorrência bioquímica em até 10 anos. Os doentes ISUP 2 na biópsia apresentaram maior tendência ao aumento do grau histológico na peça cirúrgica e os pacientes ISUP 3 na biópsia, tendência à redução do escore de Gleason, fato que pode ter ajudado a evolução dos pacientes em cada grupo e contribuído para explicar a mesma evolução quanto à sobrevida livre recorrência bioquímica.

No presente estudo, a taxa de concordância entre a biópsia e o espécimen cirúrgico foi 36,36% e de 34,69% nos grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia, respectivamente. As taxas de concordância entre a biópsia e o espécimen cirúrgico são bem variáveis na literatura, oscilando entre 40% e 70% (43-45). O aumento do grau histológico na peça cirúrgica pode ter como consequência a realização um tratamento não ideal nos pacientes considerados como risco intermediário com consequente piora dos resultados oncológicos (46). Isso é particularmente importante naqueles doentes que serão tratados com modalidades terapêuticas não-cirúrgicas, onde se utiliza apenas a biópsia como fonte de material para o diagnóstico. Contudo, também influencia naqueles que serão submetidos a cirurgia, porque um grau histológico mais elevado no pré-operatório pode modificar a abordagem cirúrgica, como por exemplo indicar ou não a realização da linfadenectomia (47, 48).

Talvez existam outras variáveis importantes que não foram avaliadas neste estudo, porque não estavam amplamente disponíveis no arsenal terapêutico na época que os

pacientes foram tratados. Os testes genéticos, como o *OncotypeDX*<sup>®</sup> e o *Polaris*<sup>®</sup> são exemplos de ferramentas que poderiam aumentar a acurácia da avaliação do risco do câncer de próstata ao diagnóstico e predizer aqueles pacientes que vão evoluir pior. Apesar disso, ainda atualmente estes testes genéticos são usados de maneira muito limitada, devido ao custo elevado e a falta de trabalhos na literatura com bom nível de evidência que respaldem a sua aplicação robusta na prática clínica (49, 50). Por outro lado, a ressonância é bem mais acessível e utilizada atualmente, entretanto existem problemas que ainda precisam ser melhor resolvidos, como por exemplo a padronização da interpretação do exame e a divergência na avaliação entre os radiologistas (51, 52).

No presente trabalho, os pacientes foram submetidos a biópsias randômicas em sextantes que foram incapazes de identificar em mais de 60% dos pacientes o real grau histológico identificado no espécimen cirúrgico. *Kasivisvanathan e col.* evidenciaram recentemente que a ressonância associada à biópsia dirigida com fusão de imagens foi superior para a detecção de câncer Gleason  $\geq 7$  em comparação com a biópsia em sextantes randômica (12). Caso estivesse disponível para os pacientes deste estudo, a biópsia prostática guiada por ultrassom com fusão da ressonância, poderia ter melhorado a identificação do verdadeiro grau histológico da peça cirúrgica.

Na literatura em aproximadamente 18% dos casos o câncer é identificado apenas pelo toque retal, independentemente do valor no PSA e de outros exames (9, 53). Apesar de ser amplamente disponível, simples e barato, o toque retal tem uma sensibilidade baixa e falha em identificar o tumor na maioria dos pacientes. No presente estudo não foi diferente, 64,55% dos pacientes com câncer de próstata apresentavam o toque retal normal.

Como mostra a figura 1A, a sobrevida livre de recorrência bioquímica após 10 anos foi semelhante nos grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia. Estes dois grupos

apresentavam características clinicopatológicas semelhantes (idade, história familiar de câncer de próstata, PSA, densidade do PSA, estágio clínico inicial, porcentagem de fragmentos positivos na biópsia e fragmento com maior porcentagem de comprometimento pelo tumor). A única diferença entre eles era o grau histológico e, mesmo assim, não houve diferença na recidiva bioquímica no período avaliado. Sem dúvida, devem ser levadas em consideração as limitações de amostragem da biópsia e a subjetividade da graduação histológica, mas o fato é que estes achados levantam o questionamento de como seria possível identificar melhor a real diferença entre os grupos de graduação histológica ISUP 2 e ISUP 3 quando se avalia o prognóstico da doença através da biópsia prostática.

Os grupos ISUP 2 Biópsia e ISUP 3 Biópsia apresentaram mediana da porcentagem de padrão grau 4 na peça cirúrgica 44% e 57%, respectivamente ( $p=0,007$ ). Apesar de estatisticamente significante, esta diferença não apresentou significado clínico no presente trabalho, uma vez que a sobrevida livre de recorrência bioquímica em 10 anos foi a mesma nos dois grupos citados anteriormente. De maneira semelhante, a sobrevida livre de recorrência bioquímica foi igual nos grupos ISUP 2 Peça Cirúrgica e ISUP 3 Peça Cirúrgica. A análise da curva ROC nestes últimos grupos citados revelou que a porcentagem de Gleason padrão 4 não foi um bom parâmetro para diferenciá-los, porque teve uma acurácia de apenas 54,9% neste estudo. Falta identificar, portanto, um percentual ideal de corte que possa se traduzir em um desfecho clínico diferente.

Atualmente, a diferença entre os grupos ISUP 2 e ISUP 3 é a porcentagem de grau 4 presente,  $<50\%$  e  $>50\%$ , respectivamente. Essa dicotomização simplifica a análise de dois subgrupos que tem demonstrado ser bastante heterogêneos, principalmente nos seus extremos.



Pacientes com ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 na peça cirúrgica apresentaram evolução mais favorável, equivalente ao ISUP 1, no qual nenhum paciente teve recidiva bioquímica. O grupo londrino da *Royal Marsden* e o canadense da Universidade de Toronto (*Sunnybrook*) incluem pacientes com ISUP 2 no protocolo de vigilância ativa. Neste último estudo, a média da porcentagem de Gleason 4 foi de 11,06% nos pacientes com escore de Gleason 3+4. Estes especialistas consideram que no universo dos pacientes de risco intermediário, aqueles que apresentam ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 são os melhores candidatos para protocolos de vigilância ativa (54, 55). Por outro lado, existem especialistas que são mais restritivos e consideram o limite de até 5% de Gleason padrão 4 para incluir pacientes em protocolos de vigilância (56, 57). Mais recentemente, *Dean e col.* evidenciaram que a porcentagem de padrão 4 na biópsia adiciona valor preditivo para resultado patológico adverso na prostatectomia e auxilia na decisão de realizar a vigilância ativa (58).

*Stamey e col.* demonstraram que o aumento da porcentagem de padrão 4 na peça cirúrgica se correlaciona com a falha no tratamento do câncer de próstata (59). *Cole e col.* demonstraram que a porcentagem de padrão 4 é um fator preditor significativo de resultado anatomopatológico adverso e de recorrência bioquímica. Estratificaram categoricamente a porcentagem de padrão 4 em 1 a 9,99%; 10 a 19,99%; 20% a 39,99%; 40 a 59,99%; 60 a 79,99% e 80 a 100% e encontraram os respectivos valores de recorrência bioquímica de 1,5%; 4,5%; 5,8%; 12,5%; 18% e 19,7% (60).

O grupo de pacientes Gleason 7 se diferencia pela porcentagem de padrão 4, que é uma variável contínua e necessita ser melhor estudada. A simples divisão em duas categorias como é feita atualmente, <50% de padrão 4 no ISUP 2 e >50% para o ISUP 3, tem gerado grupos de pacientes que se assemelham no desfecho oncológico, como identificado no presente estudo.

Baseado nos resultados do presente trabalho, pode-se sugerir a estratificação de um subgrupo ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4, que parece ter uma evolução semelhante ao ISUP 1. Apesar das curvas de sobrevida livre de recorrência bioquímica entre os subgrupos com  $\leq 10\%$  de padrão 4 e  $> 10\%$  de padrão 4 serem bem diferentes, não houve diferença estatisticamente significativa, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 (Figura 8B).

No outro extremo, onde estão os pacientes com  $>75\%$  de Gleason padrão 4, os resultados do presente estudo sugerem um subgrupo de pior evolução, apresentando maior recidiva bioquímica e mais pT3 ou margem positiva na prostatectomia radical, dados semelhantes ao grupo ISUP 4 peça cirúrgica.

Desta maneira, estes achados sugerem que no grupo ISUP 2 e ISUP 3 os extremos da porcentagem de padrão 4 devem ser analisados de maneira diferenciada. Os pacientes ISUP 2 com até 10% de Gleason 4 podem ter tumores de baixa agressividade e dentre as opções terapêuticas poderia ser considerado, por exemplo, vigilância ativa. Ao passo que, os pacientes ISUP 3 com mais de 75% de Gleason 4, parecem ter tumores mais agressivos e, portanto, deveriam ser consideradas estratégias terapêuticas para tumores de alto risco.

Os dados deste trabalho refletem a vida real e os doentes foram seguidos rigorosamente após o tratamento, sendo estes pontos fortes deste trabalho. Além disso, estes resultados refletem a realidade brasileira e até onde temos conhecimento não existem dados em nosso país analisando esta questão.

No presente trabalho a análise anatomopatológica da biópsia e da peça cirúrgica foi realizada pela mesma patologista especialista em câncer urológico e todos os pacientes foram operados pelo mesmo urologista. Estas características fortalecem os resultados deste estudo. Entretanto, existem alguns fatores limitantes, como o fato de ser uma análise retrospectiva, sem a utilização de outros métodos diagnósticos disponíveis atualmente,

que podem melhorar a avaliação do desfecho clínico no momento do diagnóstico, como, por exemplo, a ressonância multiparamétrica da próstata.

Uma acurada estratificação do risco logo após a identificação da doença pela biópsia é fundamental para oferecer a melhor opção terapêutica para o paciente com câncer de próstata. Nosso trabalho, apesar das suas limitações, adiciona uma interrogação sobre a capacidade de se diferenciar na biópsia os tumores classificados como Gleason 3+4 e 4+3. Como enfatizamos, não foi possível prever a evolução dos pacientes com classificação ISUP 2 e ISUP 3 na biópsia, o que enfraquece a relevância dessa diferenciação na prática clínica.

Os achados deste estudo reforçam a necessidade de mais pesquisas e discussões nesta área. Este é um trabalho contínuo e que tem atualização constante. Ainda temos perguntas sem respostas, mas o importante é que a ciência médica tem evoluído e buscado com afinco oferecer o melhor para os nossos pacientes.

## **6 - Conclusão**

---

## **7 - Conclusão**

O prognóstico oncológico baseado da sobrevida livre de recorrência bioquímica dos pacientes ISUP 2 e 3 na biópsia de próstata e na peça cirúrgica foi semelhante no presente estudo. Adicionalmente, houve importantes discordâncias de aumento e redução do grau histológico entre a biópsia e a peça cirúrgica, o que permite inferir que a classificação ISUP 2 e ISUP 3 talvez tenha menor importância clínica.

O estudo anatomopatológico do espécimen cirúrgico com dados desfavoráveis pode prever os riscos aumentados de recidiva bioquímica da neoplasia com maior precisão que a biópsia inicial.

A categorização pela porcentagem de Gleason padrão 4 no conjunto dos pacientes ISUP 2 e 3 necessita ser mais assertiva para prever o prognóstico oncológico. No presente estudo comprovamos que os casos ISUP 2 com menos de 10% de padrão 4 tem evolução semelhante ao observado em pacientes classificados como ISUP 1 e que os pacientes ISUP 3 com mais de 75% de padrão 4 evoluem igual aos classificados como ISUP 4.

## **7 - Referências**

---

## 7. Referências Bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Cooperberg MR, Ramakrishna NR, Duff SB, Hughes KE, Sadownik S, Smith JA, et al. Primary treatments for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis. *Bju International.* 2013;111(3):437-50.
3. Boyd LK, Mao X, Lu YJ. The complexity of prostate cancer: genomic alterations and heterogeneity. *Nat Rev Urol.* 2012;9(11):652-64.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, prostate cancer. V 2.2020. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
6. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013;64(6):895-902.
7. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16.
8. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994;151(5):1283-90.
9. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42(4):365-74.
10. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-45.
11. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology.* 2002;224(1):203-10.
12. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018.
13. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J. The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol.* 1967;97(2):331-7.
14. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-8.
15. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64.

16. Gleason D. Histological grading and critical staging of prostatic carcinoma. Philadelphia: Lea & Feibiger; 1977.
17. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
18. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
19. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111(5):753-60.
20. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(4):e1-e7.
21. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *Eur Urol.* 2016;69(6):1135-41.
22. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
23. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology.* 2019;51(5):463-73.
24. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, Algaba F, Aron M, Baydar DE, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2020.
25. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428-35.
26. He J, Albertsen PC, Moore D, Rotter D, Demissie K, Lu-Yao G. Validation of a Contemporary Five-tiered Gleason Grade Grouping Using Population-based Data. *Eur Urol.* 2017;71(5):760-3.
27. Samaratunga H, Delahunt B, Gianduzzo T, Coughlin G, Duffy D, LeFevre I, et al. The prognostic significance of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for prostate cancer. *Pathology.* 2015;47(6):515-9.
28. Grogan J, Gupta R, Mahon KL, Stricker PD, Haynes AM, Delprado W, et al. Predictive value of the 2014 International Society of Urological Pathology grading system for prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy with long-term follow-up. *BJU Int.* 2017;120(5):651-8.
29. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Steigler A, Murray JD, Atkinson C, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. *Pathology.* 2015;47(6):520-5.



30. Offermann A, Hohensteiner S, Kuempers C, Ribbat-Idel J, Schneider F, Becker F, et al. Prognostic Value of the New Prostate Cancer International Society of Urological Pathology Grade Groups. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:157.
31. Huang CC, Kong MX, Zhou M, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Melamed J, et al. Gleason score 3 + 4=7 prostate cancer with minimal quantity of gleason pattern 4 on needle biopsy is associated with low-risk tumor in radical prostatectomy specimen. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8):1096-101.
32. Kir G, Seneldir H, Gumus E. Outcomes of Gleason score 3 + 4 = 7 prostate cancer with minimal amounts (<6%) vs ≥6% of Gleason pattern 4 tissue in needle biopsy specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2016;20:48-51.
33. Alenda O, Ploussard G, Mouracade P, Xylinas E, de la Taille A, Allory Y, et al. Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy: a single-center cohort of 1,248 patients with Gleason 7 tumors. *World J Urol*. 2011;29(5):671-6.
34. Burdick MJ, Reddy CA, Ulchaker J, Angermeier K, Altman A, Chehade N, et al. Comparison of biochemical relapse-free survival between primary Gleason score 3 and primary Gleason score 4 for biopsy Gleason score 7 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1439-45.
35. Koontz BF, Tsivian M, Mouraviev V, Sun L, Vujaskovic Z, Moul J, et al. Impact of primary Gleason grade on risk stratification for Gleason score 7 prostate cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):200-3.
36. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology*. 2000;56(5):730-4.
37. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol*. 2002;167(6):2440-2.
38. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56(5):823-7.
39. Athanazio D, Gotto G, Shea-Budgell M, Yilmaz A, Trpkov K. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology*. 2017;70(7):1098-106.
40. Schaeffer EM, Partin AW, Lepor H. Open Radical Prostatectomy. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 3. 11th edn. ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016. p. 2641-62.
41. Ahyai SA, Zacharias M, Isbarn H, Steuber T, Eichelberg C, Köllermann J, et al. Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU Int*. 2010;106(4):478-83.
42. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol*. 2010;17 Suppl 2:S11-7.
43. Su ZT, Patel HD, Epstein JI, Pavlovich CP, Allaf ME. Downgrading of grade group 2 intermediate-risk prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Comparison of outcomes and predictors to identify potential candidates for active surveillance. *Cancer*. 2020.
44. Danneman D, Drevin L, Delahunt B, Samaratunga H, Robinson D, Bratt O, et al. Accuracy of prostate biopsies for predicting Gleason score in radical

- prostatectomy specimens: nationwide trends 2000-2012. *BJU Int.* 2017;119(1):50-6.
45. Van Praet C, Libbrecht L, D'Hondt F, Decaestecker K, Fonteyne V, Verschuere S, et al. Agreement of Gleason score on prostate biopsy and radical prostatectomy specimen: is there improvement with increased number of biopsy cylinders and the 2005 revised Gleason scoring? *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12(3):160-6.
46. Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E202-10.
47. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55(6):1251-65.
48. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol.* 2007;178(1):120-4.
49. Shore N, Concepcion R, Saltzstein D, Lucia MS, van Breda A, Welbourn W, et al. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(4):547-53.
50. Sommariva S, Tarricone R, Lazzeri M, Ricciardi W, Montorsi F. Prognostic Value of the Cell Cycle Progression Score in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69(1):107-15.
51. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, et al. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology.* 2016;280(3):793-804.
52. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. *Radiology.* 2015;277(3):741-50.
53. Richie JP, Kavoussi LR, Ho GT, Vickers MA, O'Donnell MA, St Laurent D, et al. Prostate cancer screening: role of the digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Ann Surg Oncol.* 1994;1(2):117-20.
54. Klotz L. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2017;18(10):80.
55. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol.* 2016;196(6):1651-8.
56. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol.* 2016;69(4):592-8.
57. Sato S, Kimura T, Yorozu T, Onuma H, Iwatani K, Egawa S, et al. Cases Having a Gleason Score 3+4=7 With <5% of Gleason Pattern 4 in Prostate Needle Biopsy Show Similar Failure-free Survival and Adverse Pathology Prevalence to Gleason Score 6 Cases in a Radical Prostatectomy Cohort. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(11):1560-5.

58. Dean LW, Assel M, Sjoberg DD, Vickers AJ, Al-Ahmadie HA, Chen YB, et al. Clinical Usefulness of Total Length of Gleason Pattern 4 on Biopsy in Men with Grade Group 2 Prostate Cancer. *J Urol*. 2019;201(1):77-82.
59. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*. 1999;281(15):1395-400.
60. Cole AI, Morgan TM, Spratt DE, Palapattu GS, He C, Tomlins SA, et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *J Urol*. 2016;196(2):405-11.